



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년06월05일

(11) 등록번호 10-1864995

(24) 등록일자 2018년05월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/282 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/282 (2013.01)

A61K 31/4439 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-0078556

(22) 출원일자 2017년06월21일

심사청구일자 2017년06월21일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020160082765 A

(73) 특허권자

울산대학교 산학협력단

울산광역시 남구 대학로 93(무거동)

(72) 발명자

지기환

울산광역시 중구 우정3길 9, 104동 903호 (우정동, 선경아파트)

조재호

울산광역시 동구 대송1길 10, 102동 1010호 (화정동, 대송현대아파트)

(74) 대리인

특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 고일영

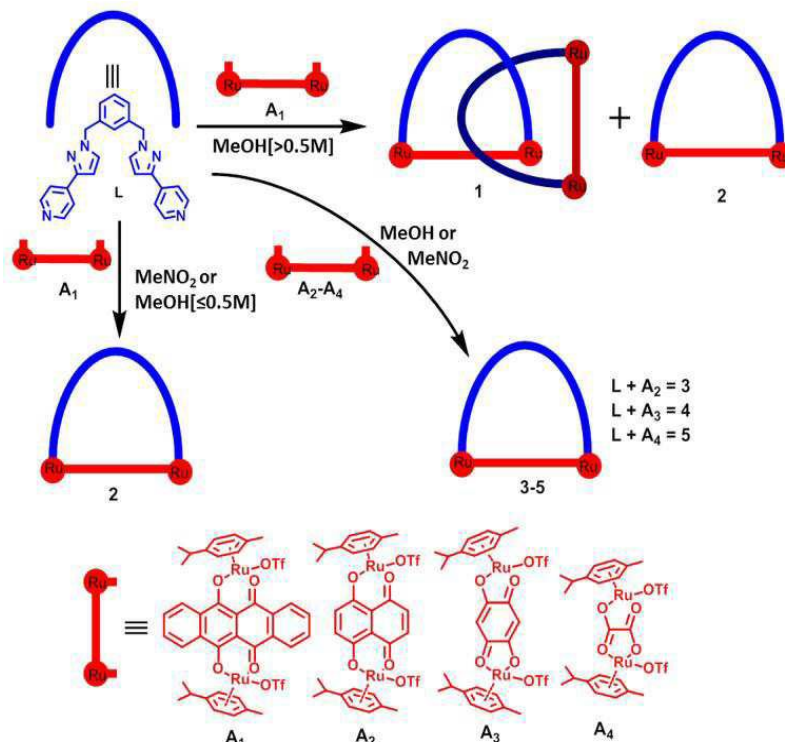
(54) 발명의 명칭 아렌-루테튬 수용체 및 디피리딜-피라졸 유래 공여체를 이용한 자체조립 화합물을 유효성분으로 함유하는 암질환의 예방 또는 치료용 약학조성물

(57) 요약

본 발명은 아렌-루테튬 수용체 및 디피리딜-피라졸 유래 공여체를 이용한 자체조립 화합물을 유효성분으로 함유하는 암질환의 예방 또는 치료용 약학조성물에 관한 것으로, 본 발명에서는 아렌-루테튬 수용체 및 디피리딜-피라졸 유래 공여체를 이용하여 자체조립 거대고리 화합물을 제조하였으며, 상기 자체조립 거대고리 화합물은 인간

(뒷면에 계속)

대표도 - 도7



암 세포주인 A549(폐암), AGS(위암), HCT-15(대장암) 및 SK-Hep-1(간암) 세포주에서 암세포의 성장을 억제하고, 폴리(ADP-리보오스) 폴리머라제(poly-(ADP-ribose) polymerase; PARP) 및 카스파제-3(caspase-3)의 절단 촉진, Bax 및 Bcl-2의 발현 억제를 통하여 암세포의 사멸을 유도할 수 있으며, 또한, E-카드헤린(E-cadherin)의 하향 조절 및 N-카드헤린 상향 조절을 통해 암세포 전이를 억제할 수 있다.

따라서, 상기와 같은 효과를 가지는 본 발명의 자체조립 거대고리 화합물은 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물, 암질환 예방 또는 개선용 건강식품 조성물로 유용하게 활용될 수 있다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2016R1A2B4007433
부처명	미래창조과학부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	개인연구지원
연구과제명	배위결합이 원동력인 자체조립을 이용한 초분자공학 연구 및 이의 생화학적 응용
기 여 율	1/1
주관기관	울산대학교 산학협력단
연구기간	2016.06.01 ~ 2017.05.31

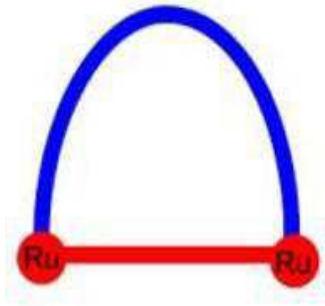
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 자체조립 거대고리 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물:

[화학식 1]

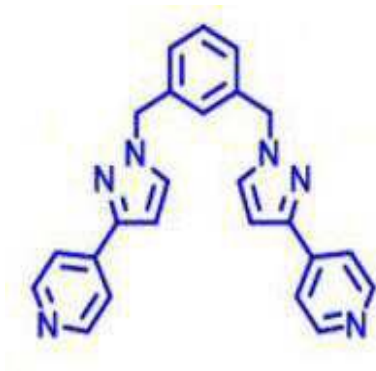


상기 화학식 1에서,

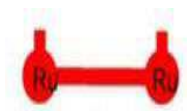


은 하기 화학식 1-1로 표시되는 화합물이고,

[화학식 1-1]

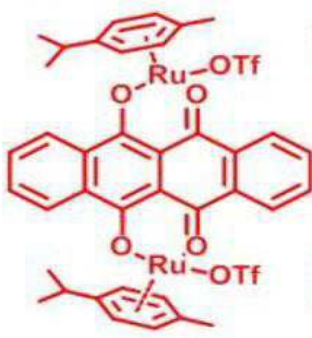


상기 화학식 1에서,

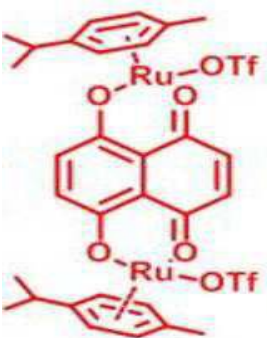


은 하기 화학식 1-2 내지 1-5로 표시되는 화합물 중에서 선택된 어느 하나이며,

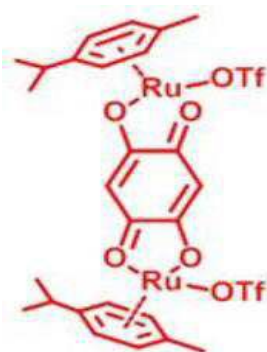
[화학식 1-2]



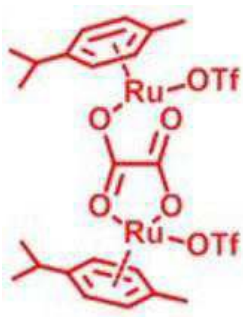
[화학식 1-3]



[화학식 1-4]



[화학식 1-5]



상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물의 양 말단에 존재하는 피리딘의 질소가 상기 화학식 1-2 내지 1-5로 표시되는 화합물 중 어느 하나의 존재하는 루테튬과 각각 결합하여 화학식 1의 화합물을 형성함.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 자체조립 거대고리 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암세포의 세포 생존을

을 감소시키고, 암세포의 성장을 억제하는 것을 특징으로 하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 자체조립 거대고리 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 폴리(ADP-리보오스) 폴리머라제(poly-(ADP-ribose) polymerase; PARP) 및 카스파제-3(caspase-3)의 절단을 촉진하고, Bax 및 Bcl-2의 발현 억제하여 암세포의 사멸을 유도하는 것을 특징으로 하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 자체조립 거대고리 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 E-카드헤린(cadherin)의 하향 조절 및 N-cadherin 상향 조절을 통해 암세포 전이를 억제하는 것을 특징으로 하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 암질환은 고형암인 것을 특징으로 하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 고형암은 뇌종양, 양성성상세포종, 악성성상세포종, 뇌하수체 선종, 뇌수막종, 뇌림프종, 췌장교종, 두개내인종, 상의세포종, 뇌간종양, 두경부 종양, 후두암, 구인두암, 비강/부비동암, 비인두암, 침샘암, 하인두암, 갑상선암, 구강암, 흉부종양, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 흉선암, 종격동 종양, 식도암, 유방암, 남성유방암, 복부종양, 위암, 간암, 담낭암, 담도암, 췌장암, 소장암, 대장암, 직장암, 항문암, 방광암, 신장암, 남성생식기종양, 음경암, 전립선암, 여성생식기종양, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 자궁육종, 질암, 여성외부생식기암, 여성요도암 및 피부암으로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 아렌-루테늄 수용체 및 디피리달-피라졸 유래 공여체를 이용한 자체조립 화합물을 유효성분으로 함유하는 암질환의 예방 또는 치료용 약학조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 자체조립(self-assembly)이란, 구성물이 본질적으로 갖고 있는 내재된 정보에 의해 분자종들이 자발적이고 가역적인 화합체를 만들어 더 크고 복잡한 초분자(supermolecule)를 형성하는 것을 의미한다. 분자는 수소결합, 반데르발스 결합(van der waals force), 정전기력 등에 의해 자신들끼리 모여 더 큰 분자를 이루는데, 이들 힘은 공유결합 보다 약하지만, 집단적으로 작용할 때는 공유결합 못지 않은 결합력을 발휘하며 생명체에서 흔히 발견된다. 자체조립에서 일반적으로 리간드(ligand)는 배위결합을 할 수 있는 비공유 전자쌍을 가지고 있어야 하며, 수용체는 전자를 받아들일 수 있는 전이금속이나 전이금속이 포함된 분자들이 주로 쓰인다. 자체조립 분자는 리간드와 수용체가 반데르발스 힘, 수소결합, 배위결합 등의 분자 간 상호작용으로 인하여 50 kcal 미만의 에너지로 형성됨으로 열역학적으로 조절되는 가역적 반응이 일어나게 된다. 이러한 특징으로 인해 형성되는 분자는 선형 고분자 형태 보다는 고리 화합물이 선호된다.

[0003] 금속 약학 분야는 금속 기반 약물의 치료학적 적용 때문에 의약 화학의 중요한 분야로 대두되고 있다. 배금 복합체 특히, 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin) 및 옥사플라틴(oxaplatin)은 높은 독성 및 신경, 간 및 신장 독성 부작용에도 불구하고, 현재 가장 효과적인 화학적 치료제로 사용되고 있다. 그러나 백금계 약물과 관련된 높은 전신 독성 및 저항성 문제들은 대안적인 금속계 항종양제 및 더욱 안전하고 효과적인 치료제의 설계 및 약리학적 발전에 관심을 갖는 새 시대를 열었다. 종래 문제점들을 개선하기 위하여, 무기금속, 유기, 유기-무기금속 혼합형 약제에 대한 시도가 이루어졌다. 특히, 루테늄 복합체는 백금계 약물에 잘 반응하지 않는 종양에 있어서 저독성 및 고활성을 갖는 금속계 약물로 촉망받고 있다. 또한, 최근 다양한 리간드와 자체조립을 통한 금속 덴드리머 형에서부터 다양한 크기와 형태를 가진 다양하고 선택적인 약제들의 개발이 연구

중에 있다.

[0004] 피라졸(pyrazole)은 강력한 약물 분자구조(pharmacophore)이며, 여러 종류의 약물의 필수 발판으로 알려져 있다. 또한, 최근 피라졸 유도체에 의한 암세포의 세포사멸 유도 효과가 보고된 바 있다. 그러나, 암질환에 있어서 피라졸 유래 자체조립 거대고리의 항암 효과는 현재까지 밝혀진 바가 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제 10-2016-0082765호(2016.07.11 공개)

발명의 내용

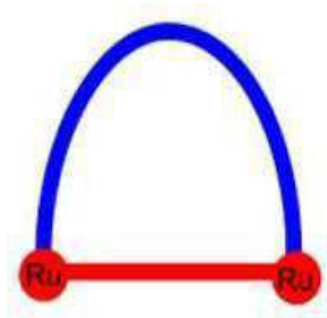
해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 아렌-루테늄 수용체 및 디피리딜-피라졸 유래 공여체를 이용하여 [1+1] 배위결합 유도를 통해 제조된 자체조립 거대고리 화합물을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

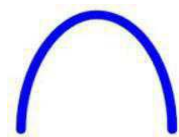
[0007] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 자체조립 거대고리 화합물 또는 이의 약학 적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다:

[0008] [화학식 1]



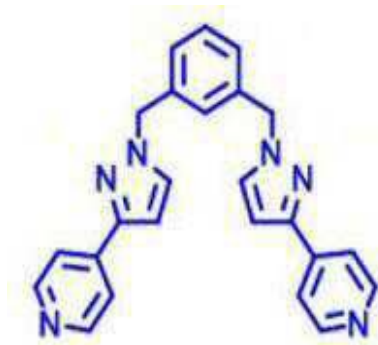
[0009]

[0010] 상기 화학식 1에서,



[0011] 은 하기 화학식 1-1로 표시되는 화합물이고,

[0012] [화학식 1-1]



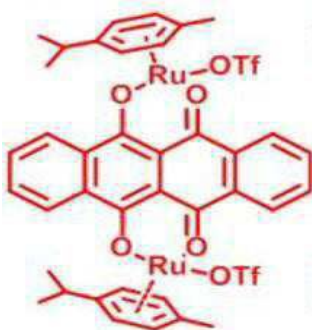
[0013]

[0014] 상기 화학식 1에서,



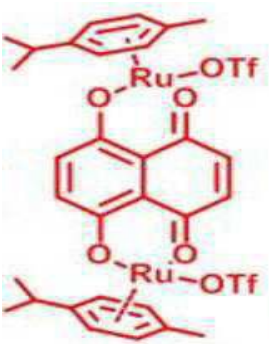
[0015] 은 하기 화학식 1-2 내지 1-5로 표시되는 화합물 중에서 선택된 어느 하나이며,

[0016] [화학식 1-2]



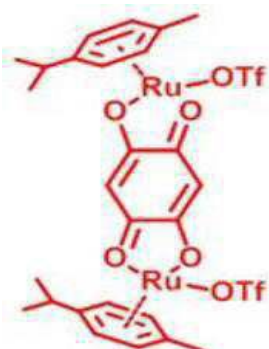
[0017]

[0018] [화학식 1-3]



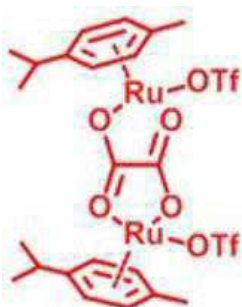
[0019]

[0020] [화학식 1-4]



[0021]

[0022] [화학식 1-5]



[0023]

[0024] 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물의 양 말단에 존재하는 피리딘의 질소가 상기 화학식 1-2 내지 1-5로 표시되는 화합물 중 어느 하나의 존재하는 루테늄과 각각 결합하여 화학식 1의 화합물을 형성함.

발명의 효과

[0025] 본 발명에서는 아렌-루테늄 수용체 및 디피리딜-피라졸 유래 공여체를 이용하여 자체조립 거대고리 화합물을 제조하였으며, 상기 자체조립 거대고리 화합물은 인간 암 세포주인 A549(폐암), AGS(위암), HCT-15(대장암) 및 SK-Hep-1(간암) 세포주에서 암세포의 성장을 억제하고, 폴리(ADP-리보오스) 폴리머라제(poly-(ADP-ribose) polymerase; PARP) 및 카스파제-3(caspase-3)의 절단 촉진, Bax 및 Bcl-2의 발현 억제를 통하여 암세포의 사멸을 유도할 수 있으며, 또한, E-카드헤린(E-cadherin)의 하향 조절 및 N-카드헤린 상향 조절을 통해 암세포 전이를 억제할 수 있다.

[0026] 따라서, 상기와 같은 효과를 가지는 본 발명의 자체조립 거대고리 화합물은 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물, 암질환 예방 또는 개선용 건강식품 조성물로 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

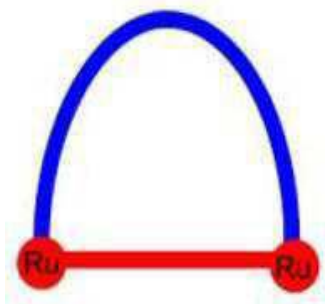
[0027] 도 1은 AGS 세포에서 거대고리 3의 농도에 따른 세포 생존율을 MTT 분석으로 확인한 것이다.
 도 2는 거대고리 3에 의한 세포사멸 증가 효과를 Tali 분석으로 확인한 것이다.
 도 3은 거대고리 3에 의해 절단된 (폴리(ADP-리보오스) 폴리머라제)(PARP) 및 카스파제 3의 발현을 웨스턴 블롯으로 확인한 것이다.
 도 4는 거대고리 3에 의한 Bax의 상향 조절 및 Bcl-2의 하향 조절을 웨스턴 블롯으로 확인한 것이다.
 도 5는 AGS 세포에서 거대고리 3에 의한 E-카드헤린 및 N-카드헤린의 mRNA 발현의 변화를 실시간 중합효소 연쇄 반응으로 확인한 것이다.
 도 6은 AGS 세포에서 거대고리 3의 농도에 따른 세포 생존율을 MTT 분석으로 확인한 것이다.
 도 7은 [2]카테난 1 및 거대고리 2 내지 5의 자체조립을 도시하여 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 발명의 발명자들은 아렌-루테늄 수용체 및 디피리딜-피라졸 유래 공여체를 이용하여 [1+1] 배위결합 유도 자체조립을 통해 거대고리 화합물들을 제조하였으며, 그 중 거대고리 3 화합물이 다양한 인간 암 세포주에서 우수한 항암 활성 효과를 가짐으로써, 새로운 암 치료제로의 가능성을 확인하며 본 발명을 완성하였다.

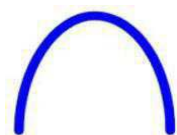
[0030] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 자체조립 거대고리 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다:

[0031] [화학식 1]



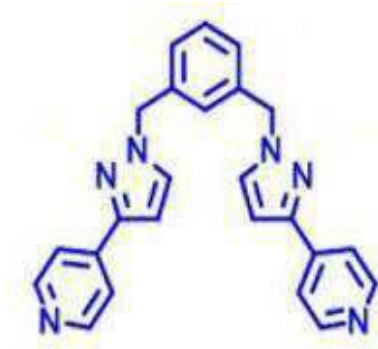
[0032]

[0033] 상기 화학식 1에서,



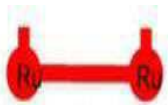
[0034] 은 하기 화학식 1-1로 표시되는 화합물이고,

[0035] [화학식 1-1]



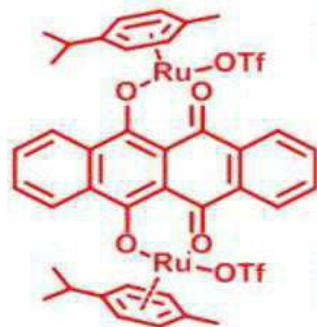
[0036]

[0037] 상기 화학식 1에서,



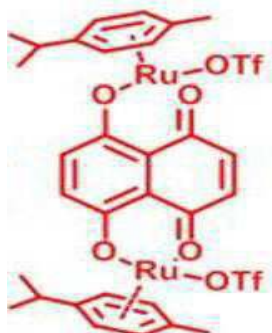
[0038] 은 하기 화학식 1-2 내지 1-5로 표시되는 화합물 중에서 선택된 어느 하나이며,

[0039] [화학식 1-2]



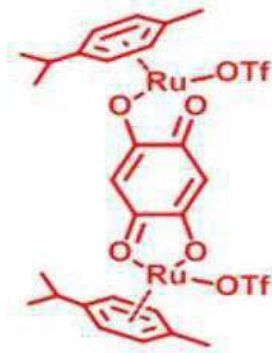
[0040]

[0041] [화학식 1-3]



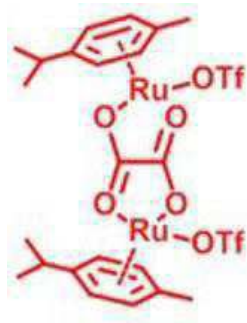
[0042]

[0043] [화학식 1-4]



[0044]

[0045] [화학식 1-5]



[0046]

[0047] 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물의 양 말단에 존재하는 피리딘의 질소가 상기 화학식 1-2 내지 1-5로 표시되는 화합물 중 어느 하나의 존재하는 루테튬과 각각 결합하여 화학식 1의 화합물을 형성함.

[0048] 바람직하게는, 상기 자체조립 거대고리 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암세포의 세포 생존율을 감소시키고, 암세포의 성장을 억제할 수 있다.

[0049] 바람직하게는, 상기 자체조립 거대고리 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 폴리(ADP-리보오스) 폴리머라제(poly-(ADP-ribose) polymerase; PARP) 및 카스파제-3(caspase-3)의 절단을 촉진하고, Bax 및 Bcl-2의 발현 억제하여 암세포의 사멸을 유도할 수 있다.

[0050] 바람직하게는, 상기 자체조립 거대고리 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 E-카드헤린(cadherin)의 하향 조절 및 N-cadherin 상향 조절을 통해 암세포 전이를 억제할 수 있다.

[0051] 바람직하게는, 상기 암질환은 고형암일 수 있으며, 상기 고형암은 뇌종양, 양성성장세포종, 악성성장세포종, 뇌하수체 선종, 뇌수막종, 뇌립프종, 췌장교종, 두개내인종, 상의세포종, 뇌간종양, 두경부 종양, 후두암, 구인두암, 비강/부비동암, 비인두암, 침샘암, 하인두암, 갑상선암, 구강암, 흉부종양, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 흉선암, 종격동 종양, 식도암, 유방암, 남성유방암, 복부종양, 위암, 간암, 담낭암, 담도암, 췌장암, 소장암, 대장암, 직장암, 항문암, 방광암, 신장암, 남성생식기종양, 음경암, 전립선암, 여성생식기종양, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 자궁육종, 질암, 여성외부생식기암, 여성요도암 및 피부암으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아님을 명시한다.

[0053] 바람직하게는, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 리튬염, 마그네슘염, 세슘염, 아미늄(aminium)염, 암모늄염, 트리에틸아미늄염 및 피리디늄염으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 염기성 염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아님을 명시한다.

[0054] 바람직하게는, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 염산, 브롬산, 황산, 아황산, 인산, 구연산, 초산, 말레산, 푸마르산, 글루코산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 캄페설폰산, 옥살산, 말론산, 글루타릭산, 아세트산, 글리콘산, 석신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 시트르산 및 아스파르트산으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 산성 염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아님을 명시한다.

[0056] 본 발명의 조성물은 투여를 위하여, 상기 기재한 성분 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니

톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[0057] 본 발명의 약학적 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 상세하게는 제형화할 경우 통상 사용하는 충전제, 중량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형 제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 고형 제제는 상기 유효성분 외에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 과제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔, 마크로솔, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0058] 본 발명의 조성물의 적합한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있는 바, 상기 조성물의 일일 투여량은 바람직하게는 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg이며, 필요에 따라 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다.

[0060] 이하에서는 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0062] 실시예 1 : 시약 및 재료

[0063] 시약은 구매하여 추가 정제 없이 사용하였으며, 용매는 표준 방법을 이용하여 증류하였다.

[0064] 아렌-루테늄 수용체(arene-ruthenium acceptor) ($[(p\text{-cymene})_2\text{Ru}_2(\text{OO}\cap\text{OO})_2(\text{OTf})_2]$, ($\text{OO}\cap\text{OO}$)=6,11-dioxido-5,12-naphthacenedione (A_1); ($\text{OO}\cap\text{OO}$)=5,8-dioxido-1,4-naphthoquinononato (A_2); 2,5-dioxido-1,4-benzoquinonato (A_3); oxalato (A_4)) 및 m-비스[3-(4-피리딜)피라졸릴]자일렌(m-bis[3-(4-pyridyl)pyrazolyl]xylene) (L)는 이전 논문(J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1997, 4345-4350., Chem. Asian J. 2011, 6, 1595-1603., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 3773-3776., 및 Inorg. Chem. 2009, 48(16), 7525-7527.)을 참고하여 제조하였다.

[0065] ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Bruker AV-300(MHz) 분광계를 이용하여 분석하였다. NMR 스펙트럼의 화학적 이동은 중수소화된 CD_3OD (3.31 ppm) 및 중수소화된 CD_3NO_2 (4.33 ppm)의 잔류 양성자에 대한 ppm으로 분석하였다.

[0066] 전기 분무 이온 소스(electrospray ion source, Waters, Milford, MA, USA)가 장착된 Synapt G2 quadrupole time-of-flight(TOF) 질량 분석기를 이용하여 거대고리 1 내지 5의 전기 분무 이온화 질량 분석(elemental analysis, and electrospray ionization mass spectrometry; ESI-MS) 데이터를 획득하였고, 한국 기초 과학 연구소(오창)의 MassLynx 소프트웨어로 분석하였다.

[0067] 거대고리 1 및 5의 회절 데이터는 단결정을 이용하여 획득하였고, Supramolecular Crystallography Beamline 2D(Pohang Accelerator Laboratory(PAL), Pohang, Korea)에서 싱크로트론(synchrotron) 방사선($\lambda = 0.70000 \text{ \AA}$)을 이용하여 ADSC Quantum 210 CCD 회절계에서 100 K로 수집하였다. 데이터(raw data)는 HKL2000 프로그램을 이용하여 처리하고 스케일되었다. 구조는 직접법을 이용하여 측정하였고, 정제는 SHELXTL 프로그램 패키지를 이용하여 F2에 대한 full-matrix least-squares 방법을 이용하여 수행하였다. UV 흡수 스펙트럼은 CARY 100 Conc UV-Vis 분광 광도계를 이용하여 획득하였다.

[0069] 실시예 2 : 화합물 합성

[0070] 2-1. [2]카테난 1 및 거대고리 2의 혼합물 합성

[0071] CH_3OH (1.0 ml)에 용해시킨 Ru 수용체 A_1 (10.57 mg, 0.01 mmol) 용액을 CH_3OH (2.0 ml)에 용해시킨 공여체 리간드

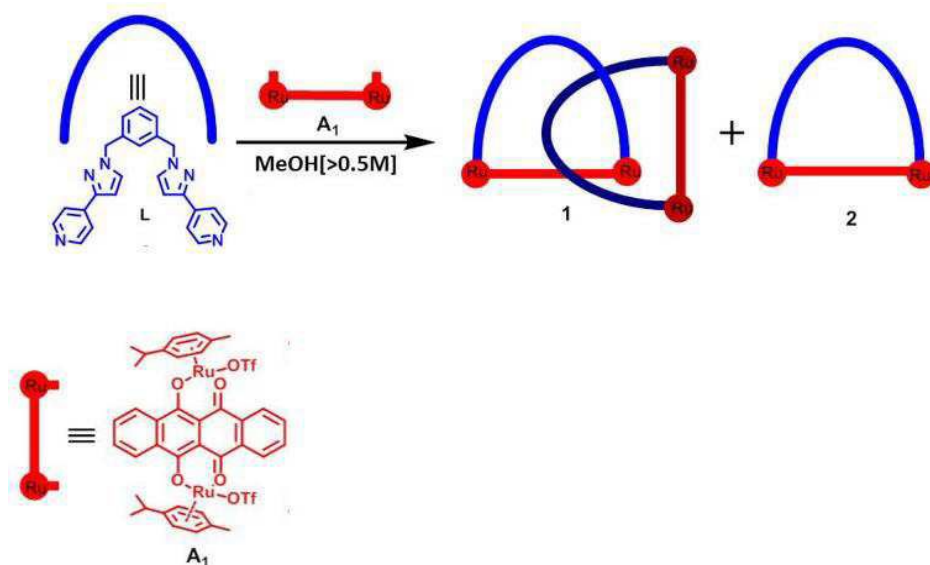
L(3.93 mg, 0.01 mmol) 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 하루 동안 교반한 후, 여과하여 투명한 용액을 획득하였으며, 이를 0.5 ml로 농축시켰다. 이 농축 용액에 디에틸 에테르(diethyl ether)를 적가하여 녹색 침전물로서 [2]카테난 1 및 거대고리 2의 혼합물을 수득하였고, 이를 디에틸 에테르로 2회 세척하고, 원심 분리한 후, 건조시켰다(수율: 93%). 상기 반응은 하기 반응식 1에 나타내었다.

[0072]

^1H NMR (800 MHz, 10% CD_3NO_2 90%MeOD) δ 8.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.77 – 8.64 (m, 5H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 – 8.33 (m, 3H), 8.00 (s, 3H), 7.96 – 7.86 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.39 (dt, J = 8.7, 7.3 Hz, 4H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.62 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 5.95 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 5.72 (s, 2H), 5.68 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 5.34 (d, J = 37.2 Hz, 2H), 5.23 (s, 3H), 5.14 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.22 (s, 4H), 2.07 (d, J = 50.8 Hz, 7H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 9H), 1.30 (d, J = 5.9 Hz, 14H). Anal. calc. for $\text{C}_{192}\text{H}_{168}\text{F}_{18}\text{N}_{18}\text{O}_{30}\text{Ru}_6\text{S}_6$: C, 53.03; H, 3.89; N, 5.80. Found: C, 53.14; H, 3.88; N, 5.83.

[0074]

[반응식 1]



[0075]

[0077]

2-2. 거대고리 2의 합성

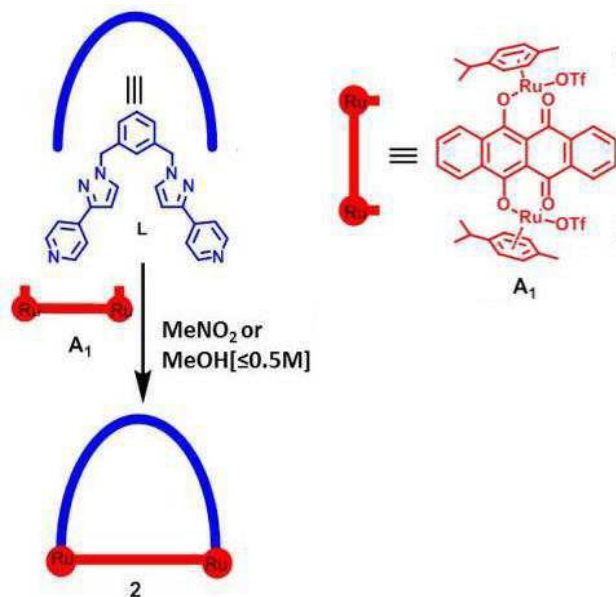
[0078]

CH_3NO_2 (2.0 ml)에 용해시킨 Ru 수용체 A_1 (21.14 mg, 0.02 mmol) 용액을 CH_3NO_2 (2.0 ml)에 용해시킨 공여체 리간드 L (7.85 mg, 0.02 mmol) 용액에 적가하였다. 반응 혼합물은 35℃에서 하루 동안 교반한 후, 여과하여 투명한 용액을 획득하였으며, 이를 0.5 ml로 농축시켰다. 이 농축 용액에 디에틸 에테르를 적가하여 녹색 침전물로서 거대고리 2를 수득하였고, 이를 디에틸 에테르로 2회 세척하고, 원심 분리한 후, 건조시켰다(수율: 96%). 상기 반응은 하기 반응식 2에 나타내었다.

[0079]

^1H NMR (300 MHz, CD_3NO_2) δ 8.77 – 8.69 (m, 4H, H^{benz}), 8.39 (dd, J = 5.4, 1.3 Hz, 4H, H^{a}), 7.96 – 7.89 (m, 4H, H^{benz}), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H^{d}), 7.49 – 7.36 (m, 7H, H^{f} & H^{b} & H^{g}), 6.97 (s, 1H, H^{h}), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H^{c}), 5.93 (d, J = 6.3 Hz, 4H, H^{cym}), 5.72 (d, J = 6.3 Hz, 4H, H^{cym}), 5.22 (s, 4H, H^{e}), 3.10 – 2.95 (m, 2H, H^{3}), 2.27 (s, 6H, H^{1}), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 12H, H^{2}). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3NO_2) δ 170.37, 153.15, 147.87, 144.58, 138.60, 135.22, 133.97, 133.35, 130.79, 130.31, 128.49, 128.31, 121.98, 108.62, 105.86, 105.07, 100.69, 85.22, 83.85, 57.14, 31.98, 22.60, 18.04. MS (ESI): Calcd for $[\text{M-OTf}]^{1+}$ m/z 1301.20, found 1301.21; Calcd for $[\text{M-2OTf}]^{2+}$ m/z 576.12, found 576.09. Mp : 276–278℃ (dec.). Anal. calc. for $\text{C}_{64}\text{H}_{56}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_{10}\text{Ru}_2\text{S}_2$: C, 53.03; H, 3.89; N, 5.80. Found: C, 52.88; H, 3.90; N, 5.79.

[0081] [반응식 2]



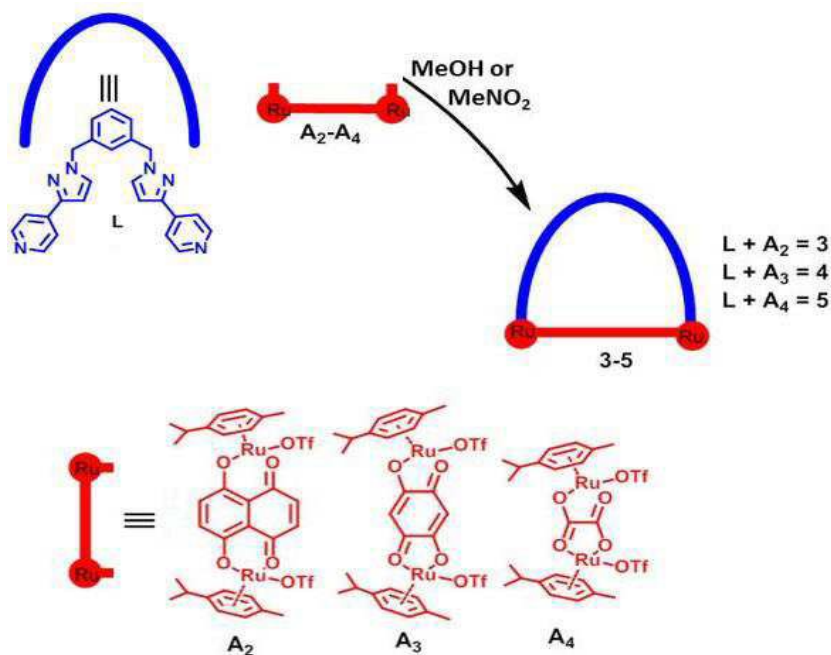
[0082]

[0084] 2-3. 거대고리 3의 합성

[0085] 본 합성은 A₁ 대신에 Ru 수용체 A₂(19.14 mg, 0.02 mmol)를 이용하는 것을 제외하고는 2-2에서 개시한 동일한 방법을 따라 제조하였다. 거대고리 3은 녹황색 결정질 고체로 수득하였다(수율: 95%). 상기 반응은 하기 반응식 3에 나타내었다.

[0086] ¹H NMR (300 MHz, CD₃NO₂) δ 8.26 (dd, *J* = 5.4, 1.3 Hz, 4H, H^a), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H^d), 7.61 - 7.39 (m, 7H, H^b & H^f & H^g), 7.17 (s, *J* = 18.6 Hz, 4H, H^{benz}), 7.06 (s, 1H, H^h), 6.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H^c), 5.74 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H, H^{cym}), 5.53 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H, H^{cym}), 5.29 (s, 4H, H^e), 2.98 - 2.75 (m, 2H, H³), 2.15 (s, 6H, H¹), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, H²). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃NO₂) δ 172.19, 153.27, 147.98, 144.66, 138.73, 138.50, 133.52, 130.79, 130.40, 128.54, 124.57, 122.04, 120.32, 112.91, 105.95, 104.93, 100.64, 85.50, 84.23, 57.23, 31.96, 22.45, 17.46. MS (ESI): Calcd for [M-OTf]¹⁺ *m/z* 1201.17, found 1201.18; Calcd for [M-2OTf]²⁺ *m/z* 526.11, found 526.09. Mp : 263-265°C(dec.). Anal. calc. for C₅₆H₅₂F₆N₆O₁₀Ru₂S₂: C, 49.85; H, 3.88; N, 6.23. Found: C, 49.90; H, 3.87; N, 6.19.

[0088] [반응식 3]



[0089]

[0091] 2-4. 거대고리 4의 합성

[0092] 본 합성은 A_1 대신에 Ru 수용체 A_3 (18.14 mg, 0.02 mmol)을 이용하는 것을 제외하고는 2-2에서 개시한 동일한 방법을 따라 제조하였다. 거대고리 4는 적색 결정질 고체로 수득하였다(수율: 94%). 상기 반응은 상기 반응식 3에 나타내었다.

[0093] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H, H^a), 7.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H, H^b), 7.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H^d), 7.47 (s, 3H, H^g & H^f), 6.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H^c), 6.67 (s, 1H, H^h), 6.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H, H^{cym}), 5.79 (d, $J = 6.2$ Hz, 4H, H^{cym}), 5.78 (s, 2H, H^{benz}), 5.50 (s, 4H, H^e), 2.95 – 2.79 (m, 2H, H^3), 2.19 (s, 6H, H^1), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H, H^2). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 185.24, 153.96, 147.50, 145.13, 138.83, 133.63, 130.29, 129.29, 126.37, 122.81, 106.67, 105.14, 102.58, 99.89, 84.77, 83.18, 56.96, 32.60, 22.54, 18.16. MS (ESI): Calcd for $[\text{M}-2\text{OTf}]^{2+}$ m/z 501.10, found 501.09. Mp : 280–282°C (dec.). Anal. calc. for $\text{C}_{52}\text{H}_{50}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_{10}\text{Ru}_2\text{S}_2$: C, 48.07; H, 3.88; N, 6.47. Found: C, 48.20; H, 3.88; N, 6.49.

[0095] 2-5. 거대고리 5의 합성

[0096] 본 합성은 A_1 대신에 Ru 수용체 A_4 (17.14 mg, 0.02 mmol)을 이용하는 것을 제외하고는 2-2에서 개시한 동일한 방법을 따라 제조하였다. 거대고리 5는 황색의 침전물로 수득하였다(수율: 90 %). 상기 반응은 상기 반응식 3에 나타내었다.

[0097] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (dd, $J = 5.5, 1.3$ Hz, 4H, H^a), 7.72 – 7.62 (m, 6H, H^b & H^d), 7.43 (dd, $J = 8.3, 6.9$ Hz, 1H, H^g), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H^f), 6.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H^c), 5.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H, H^{cym}), 5.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H, H^{cym}), 5.48 (s, $J = 5.5$ Hz, 1H, H^h), 5.45 (s, 4H, H^e), 2.90 – 2.7 (m, 2H, H^3), 2.20 (s, 6H, H^1), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H, H^2). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 172.35, 153.78, 147.82, 145.33, 140.00, 134.89, 129.93, 126.52, 122.69, 122.35, 106.75, 103.63, 98.84, 83.70, 83.08, 56.37, 32.63, 22.62, 18.16. MS (ESI): Calcd for $[\text{M}-\text{OTf}]^{1+}$ m/z 1101.14, found 1101.39. Mp : 140°C(dec.). Anal. calc. for $\text{C}_{48}\text{H}_{48}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_{10}\text{Ru}_2\text{S}_2$: C, 46.15; H, 3.87; N, 6.73. Found: C, 46.03; H, 3.85; N, 6.76.

[0099] **실시예 3 : 시약 및 세포**

[0100] RPMI 1640, 우태아혈청(fetal bovine serum; FBS), 페니실린 스트렙토마이신(penicillin streptomycin) 용액 및 BCA A 및 B 용액은 Thermo Scientific(USA)에서 구입하였다. Bcl-2, Bax, Caspase-3, PARP(poly(ADP-ribose) polymerase), β -actin, anti-rabbit 및 anti-mouse 이차 항체에 특이적인 일차 항체는 Cell Signaling Technology(Danvers, MA, USA)에서 구입하였다. MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)는 sigma(USA)에서 구입하였다. Tali 세포사멸 및 단백질 추출 키트(Kit)는 Life Technologies(USA) 및 iNtRON Biotechnology(Korea)에서 각각 구입하였다. 인간 위암 AGS 세포는 한국 세포주 은행(Seoul, Korea)에서 제공받았다.

[0102] **실시예 4 : 세포 배양**

[0103] 세포는 열로 불활성화시킨 10% 우태아혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신이 첨가된 RPMI 1640 배지를 이용하여 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 배양하였다.

[0105] **실시예 5 : 세포 생존율 분석**

[0106] 세포 생존율은 MTT 분석을 이용하여 측정하였다. AGS 암세포를 96 웰 플레이트(96 well plate)에 1×10^4 세포/웰의 농도로 접종하고 37°C, 5% CO₂ 대기 하에서 24시간 동안 배양하였다. 그 후, 세포를 다양한 농도의 거대고리로 24시간 동안 배양하였다. MTT 시약은 최종 부피에 10% 농도가 되도록 세포 배양물에 첨가하고 3시간 동안 배양하였다. 배지를 제거한 후, 형성된 포르마잔(formazan) 생성물을 가용화시키기 위해, 100 μ l의 디메틸 설펍사이드(dimethyl sulfoxide; DMSO)를 첨가하고, 550 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0108] **실시예 6 : 세포 측정법(cytometry)**

[0109] 거대고리 3에 의한 세포사멸 효과를 분석하기 위해, Annexin V binding assay와 propidium iodide(PI) 염색을 병행하여 초기 세포사멸과 괴사 또는 후기 세포사멸을 관찰하였다. 간략하게, AGS 세포를 5×10^5 세포/디쉬(dish)의 농도로 60Φ 세포 배양 접시에 접종하고, 37°C, 5% CO₂ 대기 하에서 24시간 동안 배양하였다. 그 후, 배지를 제거하고, 다양한 농도의 거대고리 3과 24시간 동안 배양한 다음 세포를 수확하여 Tali 이미지 기반의 세포 측정법을 수행하였다.

[0111] **실시예 7 : 웨스턴 블롯**

[0112] AGS 암세포를 1×10^6 세포/디쉬의 농도로 100Φ 세포 배양 접시에 접종하고, 37°C, 5% CO₂ 대기 하에서 배양하였다. 그 후, 배지는 거대고리 3이 존재하거나 또는 부재한 새로운 배지로 대체하고, 세포를 24시간 동안 추가로 배양한 다음 수확하였다. 전체 세포 추출물은 단백질 추출 키트(iNtRON Biotechnology, Seoul, Korea)를 이용하여 추출하였다. 단백질 추출물(60 μ g/ μ l)은 12% SDS-PAGE 전기 영동으로 분리하고, 단백질을 300 mA에서 120분 동안 니트로셀룰로스(nitrocellulose; NC) 막으로 옮겼다. 막은 탈지유(skim milk)로 1시간 동안 블로킹(blocking) 시키고, 특이적 항체와 4°C에서 밤새 배양하였다. 막을 세척한 후, 2차 항체와 함께 배양하였다. EZ-Western Lumi Pico 시약(iNtRON Biotechnology, Seoul, Korea)을 이용하여 제조사에서 제공한 프로토콜에 따라 단백질 발현을 시각화하였다.

[0114] **실시예 7 : 실시간 중합 효소 연쇄 반응**

[0115] AGS 암세포의 총 RNA는 트리졸(Trizol) 시약을 이용하여 추출하였고, mRNA 질(quality)은 OD260/OD280 비율(1.8과 2.0 사이의 비율을 가진 샘플만 실시간 PCR에 적용)을 측정하여 평가했다. cDNA는 Primescript™ II 1st Strand cDNA Synthesis Kit(TaKaRa Bio INC)를 이용하여 합성하였다. 사용된 표적 유전자의 프라이머 서열은 하기 표 1에 나타내었다. 표적 유전자의 상대 농도는 comparative cycle threshold (CT, $2^{-\Delta\Delta CT}$) 방법을 이용하여 분석하였다.

표 1

Gene	Primer sequence(5' - 3')
E-cadherin	F: TCGCTTACACCATCCTCAGC R : GGAAACTCTCTCGGTCCAGC
N-cadherin	F : AACAGCAACGACGGTTAGT R : CAGACACGGTTGCAGTTGAC

[0117]

[0119]

실시예 8 : 안정성 테스트

[0120]

거대고리 3의 안정성을 분석하기 위해, 세포 배양 배지에 6.25, 12.5, 25, 50 또는 100 μ M 농도의 거대고리 3을 처리하고, 37°C에서 0, 24, 48 또는 72시간 동안 전-배양(pre-incubation)하였다. 거대고리 3에 의한 세포 성장 억제 효과는 MTT 분석을 이용하여 측정하였다.

[0122]

실시예 9 : 통계

[0123]

실험은 최소 3회 반복 수행하였으며, 결과는 평균 $\pm$ 표준 오차(SEM)로 나타내었다. 통계적 유의성은 편도 분석을 이용하여 결정하였고, Dunnett 's test를 사용하였으며, p 값이 < 0.05 또는 < 0.01일 때, 통계적 유의성이 있는 것으로 분석하였다.

[0125]

실험예 1 : 거대고리 3에 의한 암세포 성장 억제 효과

[0126]

백금(platinum) 기반 약물은 농도 및 시간 의존적으로 항암 활성 효과를 나타낸다. 거대고리 화합물의 농도 및 시간 의존적 세포 독성 효과 분석하기 위해, 인간 암 세포주인 A549(폐암), AGS(위암), HCT-15(대장암) 및 SK-Hep-1(간암) 세포주에서 MTT 분석을 수행하였다. 암세포를 거대고리 1 내지 5와 리간드 L에 노출시킨 후, IC₅₀ 값을 측정하였으며, 이의 결과를 하기 표 2에 나타내었다. 백금계 약물인 시스플라틴(cisplatin)은 대조군으로 사용하였다.

[0127]

그 결과, 거대고리 3은 시험된 다른 거대고리들과 비교하였을 때, 모든 암 세포주에서 가장 우수한 암세포 성장 억제 효과를 나타내었으며, 시스플라틴 보다 더 우수한 효과를 나타내는 것을 확인하였다.

표 2

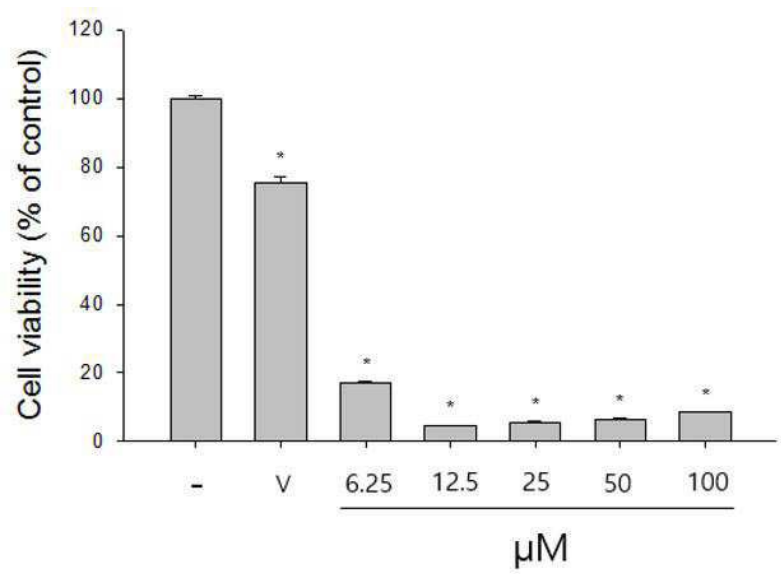
Compound	A549	AGS	HCT-15	SK-Hep-1
L	>100 ^a	>100	91.9 $\pm$ 4.76	>100
2	5.4 $\pm$ 0.18	6.0 $\pm$ 0.91	4.7 $\pm$ 0.22	6.5 $\pm$ 0.38
3	3.8 $\pm$ 0.19	3.0 $\pm$ 0.30	3.9 $\pm$ 0.16	5.0 $\pm$ 0.20
4	74.1 $\pm$ 1.22	26.2 $\pm$ 1.60	50.1 $\pm$ 2.67	41.3 $\pm$ 1.75
5	75.1 $\pm$ 2.82	40.1 $\pm$ 3.72	56.7 $\pm$ 3.89	54.2 $\pm$ 1.13
Cisplatin	39.7 $\pm$ 2.27	13.6 $\pm$ 2.40	23.4 $\pm$ 1.03	16.1 $\pm$ 1.27

[0129]

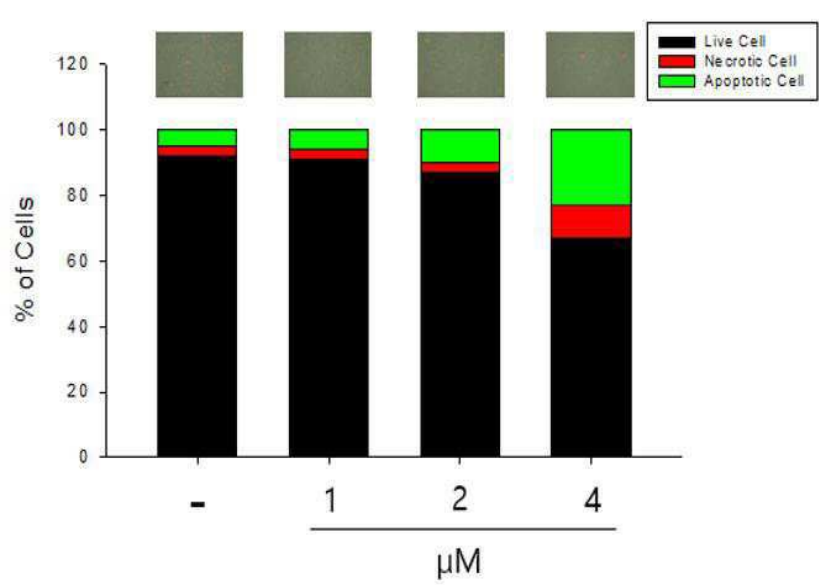
- [0130] $a = IC_{50}$: 세포 생존율을 50% 까지 억제하는데 필요한 약물의 농도
- [0132] 모든 거대고리가 다른 세포주 보다 AGS 세포의 성장을 억제하였기 때문에 AGS 세포에서 거대고리 3의 농도를 달리하여 세포 생존율을 분석하였다. AGS 세포를 거대고리 3으로 24시간 동안 처리한 후, 생존 세포를 계수하고 음성 대조군으로 표준화시켰다.
- [0133] 그 결과, 도 1을 참조하여 보면, AGS 세포의 생존율은 거대고리 3에 의해 감소하였으며, 12.5 μM 의 농도에서 세포 생존율이 3%까지 감소하는 것을 확인하였다.
- [0135] **실험예 2 : 거대고리 3에 의한 세포사멸 유도 효과**
- [0136] 거대고리 3에 의한 세포 독성과 세포사멸 사이의 연관성을 분석하기 위해, AGS 세포에 거대고리 3을 0, 1, 2 또는 4 μM 농도로 24시간 동안 처리하고 Tali 세포사멸 분석을 수행하였다.
- [0137] 도 2를 참고하여 보면, 살아있는 세포, 괴사된 세포, 사멸 세포를 계수한 결과, 세포 생존율 분석 결과와 일치하였으며, 생존 가능한 세포가 거대고리 3 농도에 의존적으로 감소하고, 사멸 세포의 수가 증가하는 것을 확인하였다.
- [0138] 거대고리 3에 의한 세포사멸 유도에서 분자 발현 기반 분석을 위해, AGS 암세포에 거대고리 3을 처리한 후, 손상되지 않은 PARP와 절단된 PARP의 단백질 발현을 웨스턴 블롯으로 분석하였다.
- [0139] PARP는 세포사멸 동안 절단되어 분해되고, 세포사멸 유도 시, 카스파제가 PARP 절단을 촉진하여 효소를 불활성화시키고, 89 및 24 kDa 단편(각각 C- 및 N- 말단 단편)을 생성하는 것이 알려진 바 있다.
- [0140] 도 3A를 참조하여 보면, PARP는 거대고리 3에 의해 농도 의존적으로 절단되는 것을 확인하였다. 특히, 카스파제-3는 PARP의 절단을 매개하는 중요한 단백질 분해 효소(protease)이다. 따라서, 거대고리 3으로 처리된 AGS 암세포에서 카스파제-3과 절단된 카스파제-3의 단백질 발현 수준을 분석하였다. 그 결과, 도 3B를 참고하여 보면, 거대고리 3이 농도 의존적으로 절단된 카스파제-3의 발현 수준을 증가시키는 것을 확인할 수 있었다.
- [0141] Bax 및 Bcl-2는 종양세포 사멸의 조절 인자이며, Bax:Bcl-2 비율의 증가는 세포사멸 유도와 일치하는 것으로 알려져 있다. 따라서, AGS 암세포에 거대고리 3을 1, 2 또는 4 μM 의 농도로 처리하여 24시간 동안 배양하고, Bax 및 Bcl-2 단백질의 발현 수준을 웨스턴 블롯으로 분석하였다.
- [0142] 그 결과, 도 4를 참조하여 보면, Bax:Bcl-2의 비율이 약 3배 증가하였고, 이는 세포사멸 반응을 유도하고, AGS 세포에서의 세포독성이 세포사멸 활성화에 기인한다는 것을 확인하였다.
- [0144] **실험예 3 : 거대고리 3에 의한 암세포 전이 억제 효과**
- [0145] 거대고리 3이 암세포에 세포 독성을 나타내고 세포사멸을 유도하는 것을 확인하였으므로, 다음으로 거대고리 3이 암세포의 전이를 억제하는지 여부를 분석하였다. 따라서, 전이 마커인 E-cadherin 및 N-cadherin의 mRNA 발현을 정량적 역전사 증합효소 연쇄반응(RT-qPCR)으로 분석하였다. E-cadherin 및 N-cadherin은 세포-세포 부착 및 종양 침범을 매개하는 칼슘 의존성 세포 부착 단백질이다. 또한, E-cadherin의 하향 조절과 N-cadherin의 상향 조절은 전이와 관련되어 있다.
- [0146] 그 결과, 도 5를 참조하여 보면, 거대고리 3으로 처리된 AGS 암세포에서 E-cadherin의 하향 조절 및 N-cadherin 상향 조절을 확인할 수 있었다. 따라서, 거대고리 3은 암세포의 전이를 억제하는 것을 확인하였다.
- [0148] **실험예 4 : 거대고리 3의 안정성 분석**
- [0149] 항암제로의 사용이 가능한 거대고리 3의 안정성을 평가하기 위해, AGS 세포를 이용하여 세포 생존율 분석을 수행하였다. 그 결과, 도 6을 참조하여 보면, 24, 48 및 72시간 동안 6.25, 12.5, 25, 50 및 100 μM 의 농도에서 세포 생존율이 일정하게 유지됨으로써, 고농도에서도 거대고리 3이 안정한 상태로 유지되는 것을 확인하였다.
- [0151] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술한 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.
- [0152] 본 발명의 범위는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

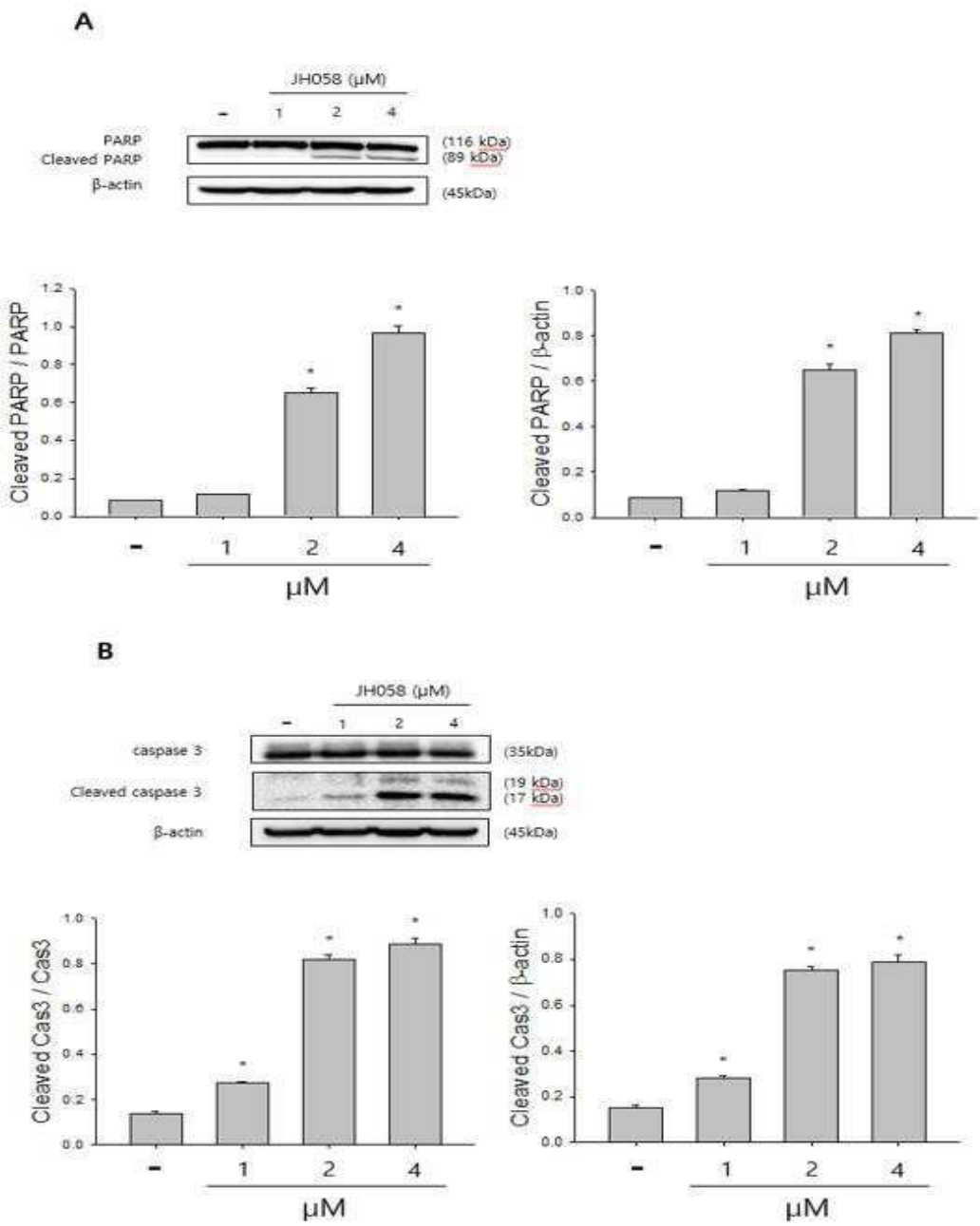
도면1



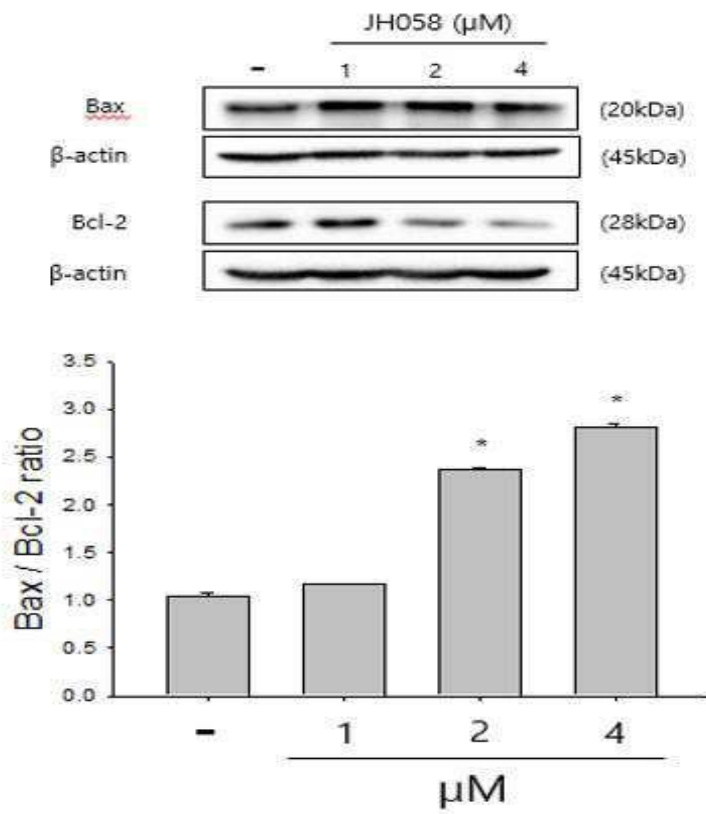
도면2



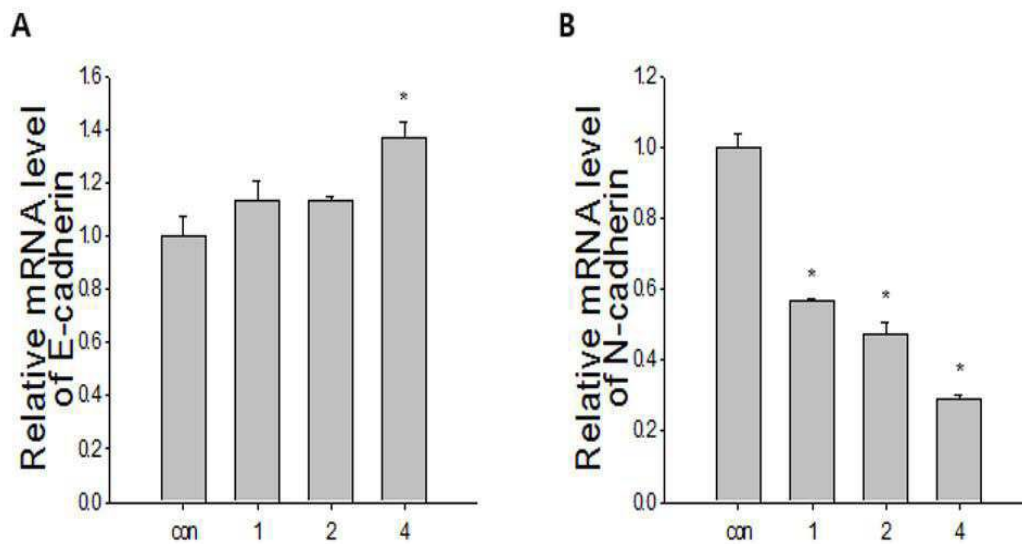
도면3



도면4



도면5



서열 목록

<110>	University of Ulsan Foundation For Industry Cooperation	
<120>	Pharmaceutical composition for preventing or treating cancer comprising coordination-driven self-assembly using arene-ruthenium receptor and dipyridyl-pyrazole derived donor	
<130>	ADP-2017-0212	
<160>	4	
<170>	KoPatentIn 3.0	
<210>	1	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	E-cadherin forward primer	
<400>	1	
	tcgcttacac catcctcagc	20
<210>	2	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	E-cadherin reverse primer	
<400>	2	
	ggaaactctc tcggtccagc	20
<210>	3	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	N-cadherin forward primer	
<400>	3	
	aacagcaacg acgggttagt	20
<210>	4	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	

<220><223> N-cadherin reverse primer

<400> 4

cagacacggt tgcagttgac

20